

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana Tot

EPILEPSIJE I EPILEPTIČKI SINDROMI
U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2016.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Ana Tot

**EPILEPSIJE I EPILEPTIČKI SINDROMI
U DJEČJOJ DOBI**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u: Kliničkom bolničkom centru Osijek, Klinici za pedijatriju, Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 39 listova i 9 tablica.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Silviji Pušeljčić koja mi je svojim znanstvenim i stručnim savjetima pomogla oblikovati ideju i tijekom izrade usmjeravala ka konačnoj izradi ovog diplomskog rada. Također zahvalu upućujem svim djelatnicima Zavoda za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek na ustupljenim podacima korištenim pri izradi diplomskog rada.

Hvala puno dr. sc. Tihomiru Čupiću koji je dao veliki doprinos u statističkoj obradi podataka.

Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima i bratu, ali i cijeloj svojoj obitelji, koji su bili velika potpora i oslonac tijekom cijelog mog školovanja.

I na kraju, zahvaljujem svojem dečku, svim svojim prijateljicama i prijateljima koji su mi školovanje učinili lakim i zabavnim. Najbolji ste!

SADRŽAJ

| | |
|--|-----|
| POPIS KRATICA | II |
| POPIS TABLICA..... | III |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Epidemiologija epilepsija | 1 |
| 1.2 Uzroci epilepsija | 1 |
| 1.3 Genetika epilepsija | 1 |
| 1.4 Klasifikacija epilepsija | 3 |
| 1.4.1 Klasifikacija epileptičkih napadaja | 3 |
| 1.4.2 Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma | 4 |
| 1.5 Dijagnoza epilepsija | 8 |
| 1.6 Liječenje epilepsija | 8 |
| 2. CILJEVI | 10 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 11 |
| 3.1 Ustroj studije..... | 11 |
| 3.2 Ispitanici | 11 |
| 3.3 Metode | 11 |
| 3.4 Statističke metode..... | 15 |
| 4. REZULTATI..... | 16 |
| 5. RASPRAVA..... | 26 |
| 6. ZAKLJUČCI | 33 |
| 7. SAŽETAK..... | 34 |
| 8. SUMMARY | 35 |
| 9. LITERATURA..... | 36 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 39 |

POPIS KRATICA

MR – mentalna retardacija

EEG – elektroencefalografija

AEL – antiepileptik

ILAE – International League Against Epilepsy

CT – kompjuterizirana tomografija

MRI – magnetska rezonancija

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija

SPECT – jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

KBC – Klinički bolnički centar

POPIS TABLICA

| | |
|---|----|
| Tablica 1. Epilepsije i epileptički sindromi s identificiranom mutacijom jednog određenog gena kao uzroka bolesti | 2 |
| Tablica 2. Opći podaci pacijenata i njihovih roditelja..... | 17 |
| Tablica 3. Karakteristike rizičnih faktora majke | 18 |
| Tablica 4. Razvoj i ostale bolesti djeteta..... | 19 |
| Tablica 5. Karakteristike cerebralnog napadaja | 20 |
| Tablica 6. Dijagnoza, recidiv i EEG nalaz | 22 |
| Tablica 7. EEG nalaz s obzirom na dijagnozu | 23 |
| Tablica 8. Epileptiformno-patološki EEG nalaz s obzirom na dijagnozu..... | 24 |
| Tablica 9. Prediktori koji utječu na postavljanje dijagnoze epilepsije i febrilnih konvulzija .. | 25 |

1. UVOD

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji je po svom karakteru rekurentan, stereotipan i povezan s ekscesivnim, sinkronim i u početku ograničenim neuronalnim izbijanjima (1). Epilepsiju definiramo kao stanje u kojem se opisane epizode u različitim intervalima spontano ponavljaju, a nisu izazvane moždanim udarom niti nekim drugim vanjskim uzrokom. Epilepsija je zajednički naziv za raznolike oblike bolesti koje razvrstavamo prema tipu napadaja, prema dobi života u vremenu početka bolesti, prema elektroencefalografskim obilježjima, genetici, prirodnom tijeku bolesti i prognozi te učinku liječenja (2).

1.1 Epidemiologija epilepsija

Epilepsija je uz glavobolju najčešća (primarna) bolest živčanog sustava. Procjenjuje se da je ukupna prevalencija bolesnika s epilepsijom između 3,4 i 7,1 na 1000 osoba u populaciji koja obuhvaća sve dobne skupine. Prevalencija epilepsije u djece kreće se od 3,2 – 5,5/1000 u razvijenim zemljama i 3,6 – 44/1000 u nerazvijenim zemljama. Pojavnost napadaja najveća je u prvoj godini života, a opada na razinu kao i kod odraslih do kraja prvog desetljeća (3).

1.2 Uzroci epilepsija

Mnogo je različitih poremećaja mozga koji su povezani s epilepsijom. Uzroci epilepsija mogu biti genetski poremećaj, perinatalna i prenatalna oštećenja mozga, toksički i metabolički čimbenici, cerebrovaskularni incidenti, hipertermija, intrakranijske neoplazme. Posebnu skupinu čine idiopatsko–kriptogene epilepsije, čiji je uzrok nepoznat (4).

1.3 Genetika epilepsija

U pogledu nasljeđivanja, izuzevši monogenske epilepsije, bolest se ne nasljeđuje. Vrlo je vjerojatno da se prenosi predispozicija za epileptički način reagiranja na različite vanjske podražaje. Genetski činitelji daleko su značajniji kod primarno generaliziranih napadaja, dok je njihova uloga u tzv. parcijalnim napadajima relativno mala (5).

Tablica 1. Epilepsije i epileptički sindromi s identificiranom mutacijom jednog određenog gena kao uzroka bolesti (5):

| Epilepsije | Gen (skraćena) | Tip napadaja | EEG | Terapija |
|---|--|--|---|---|
| Generalizirane | | | | |
| Benigne familijarne novorođenačke/dojenačke konvulzije | KCNQ2, SCN2A | klonički (jednostrani), generalizirani | žarišna i generalizirana izbijanja | fenobarbiton, difetoin |
| Teška mioklonička epilepsija dojenačke dobi (SMEI), Dravetin sindrom | SCN1A | hemikonvulzije, epileptički statusi, žarišni napadaji | difuzno spora aktivnost | valproat, topiramat, etosukcimid, stiripentol |
| Generalizirana epilepsija s febrilnim konvulzijama (GEFS+) | SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2A | generalizirani napadi u febrilitetu, žarišni napadaji iz temporalnog režnja | žarišna i generalizirana izbijanja šiljak valova | valproat |
| Juvenilna mioklonička epilepsija (JME) | GABAR ($\alpha 2$, $\beta 2$, $\gamma 2$) | generalizirani napadaji | paroksizmalna izbijanja multiplih šiljaka i šiljak valova | valproat |
| Žarišne | | | | |
| Epilepsije iz frontalnog režnja s noćnim napadajima (ADNFLE) | CHRNA 4, CHRNA2 | žarišni napadaji sa složenom simptomatologijom | žarište frontalno | karbamazepin |
| Žarišna epilepsija iz lateralnog temporalnog režnja sa slušnim fenomenima | LGI | žarišni napadaji sa složenom simptomatologijom, sa slušnom fenomenologijom, afazijom | žarište temporalno | karbamazepin |

1.4 Klasifikacija epilepsija

Klasifikacija epileptičkih napadaja zasniva se na preporukama ILAE. Epileptički napadaji (tj. patološka hipersinkrona izbijanja bioelektričnih potencijala određene skupine neurona) izviru i šire se neuronskim mrežama. Izvorište napadaja može biti prostorno ograničeno (lokalizirano, žarišno), može biti ograničeno na jednu hemisferu mozga ili može biti obostrano (generalizirani napadaji). Neuronska mreža koja je zahvaćena može biti kortikalna ili supkortikalna (1).

1.4.1 Klasifikacija epileptičkih napadaja (1):

Žarišni ili parcijalni napadaji potječu iz ograničenog dijela neuronskih mreža korteksa ili supkorteksa jedne hemisfere, ali tijekom napadaja mogu zahvatiti i suprotnu hemisferu. Napadaji mogu biti jednostavni ili složeni, ovisno o tome u kojoj je mjeri očuvana ili potisnuta svijest. Jednostavni parcijalni napadaji obilježeni su očuvanom svijesću. Složeni parcijalni napadaji obilježeni su poremećajem svijesti koji može nastupiti od samog početka napadaja ili nakon kraćeg vremena (nekoliko sekunda do minuta) te može biti blažeg (konfuznost, somnolencija) ili težeg stupnja (potpuni gubitak svijesti). Sekundarno generalizirani parcijalni napadaj jest parcijalni napadaj (jednostavan ili složen) koji se proširi te ga se klinički više ne može razlikovati od primarno generaliziranih napadaja. Oblici žarišnih (parcijalnih) napadaja raznoliki su te mogu biti: motorički, senzorički, neurovegetativni (autonomni) ili psihogeni.

Jednostavni parcijalni napadaji traju u pravilu manje od 60 sekunda, složeni parcijalni napadaji manje od 2 minute, a sekundarni generalizirani toničko-klonički napadaji manje od 3 minute. Poslije završetka bilo kojeg od tih napadaja ostaje određeno razdoblje ometene neurološke funkcije koje se označava kao postiktalno stanje. Brojne se osobe sa složenim parcijalnim napadajima i sekundarno generaliziranim napadajima iz temporalnog režnja ne sjećaju napadaja.

Generalizirani napadaji zahvaćaju od samog početka obje moždane hemisfere, a nastaju obostranim istodobnim izbijanjem bioelektričnih potencijala iz kortikalnih ili supkortikalnih neuronskih mreža obje hemisfere. Bitno kliničko obilježje generaliziranih napadaja jest da se očituju gubitkom svijesti koji traje kraće ili dulje vrijeme. Postoji više tipova generaliziranih epileptičkih napadaja. To su: apsansi, generalizirani mioklonički, atonički, tonički i toničko-klonički napadaji.

1.4.2 Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma

Klasifikacija koju je preporučila ILAE počiva na pojmu elektrokliničkog sindroma. Pojedini elektroklinički sindromi razlikuju se međusobno oblikom napadaja i lokalizacijom njihova ishodišta, po dobi djeteta u kojoj su se počeli javljati prvi napadaji, po EEG nalazima koji ih prate te po etiologiji i prognozi (1).

Prema dobi kada se pojavio prvi napadaj, epileptičke sindrome razvrstavamo u one koji se pojave u novorođenačkoj dobi, u dojenačkoj dobi do kraja prve ili eventualno druge godine života, u dječjoj dobi poslije druge godine života, u adolescenciji ili tek u odrasloj dobi. Elektroklinički epileptički sindromi razvrstani prema životnoj dobi početka bolesti:

1. Novorođenačko razdoblje: Benigne familijarne novorođenačke konvulzije; Rana mioklonična encefalopatija; Sindrom Ohtahara
2. Dojenačka dob: Benigni infantilni napadaji; Westov sindrom; Dravetin sindrom; Mioklonična epilepsija dojenačke dobi
3. Predškolska i školska dob: Generalizirana epilepsija s febrilnim konvulzijama; Benigna epilepsija iz okcipitalnog režnja s ranim početkom (Panayiotopoulosov tip); Epilepsija s mioklonično-astatskim napadajima; Benigna epilepsija s centrotemporalnim žarištem (rolandična epilepsija); Autosomno dominantno nasljedna epilepsija iz frontalnog režnja s noćnim napadajima; Epilepsija s kasnim početkom iz okcipitalnog režnja (Gastaut); Epilepsija s miokloničnim apsansima; Lennox-Gastautov sindrom; Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima u spavanju uključujući i Landau-Kleffnerov sindrom; Epilepsija dječje dobi s apsansima
4. Adolescencija i odrasla dob: Juvenilna epilepsija s apsansima; Juvenilna mioklonična epilepsija; Epilepsija s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima; Progresivne mioklonične epilepsije; Autosomno dominantno nasljedna žarišna epilepsija s auditornim fenomenima; Druge familijarne epilepsije iz temporalnog režnja.

Žarišni (parcijalni) epileptički napadaji klasificiraju se prema lokalizaciji. Epilepsije u kojima prevladavaju određeni oblici žarišnih napadaja označavaju se kao temporalne, frontalne, okcipitalne ili parijetalne epilepsije i to je bitno za neurokirurško liječenje.

Epilepsije ili epileptički sindromi prema etiologiji se klasificiraju na genetske (poznata genska etiologija) i strukturno/metaboličke (kojima je uzrok u poremećajima razvoja moždane kore, u metaboličkim bolestima, u poremećajima u neurokutanim sindromima, angiomima i drugim tumorima, u infekciji ili moždanim udarima). Treću kategoriju čine epilepsije kojima uzrok nije poznat; ta je skupina najbliža skupini idiopatskih epilepsija iz ranije, tradicionalne klasifikacije. Febrilne konvulzije i tzv. benigne novorođenačke konvulzije tradicionalno se ne ubrajaju među epilepsije.

Prema etiologiji epilepsije mogu biti benigne ili progresivne. Benigne znači da je bolest sklona spontanoj remisiji, odgovor na terapiju antiepileptike je dobar, a ponekad liječenje nije ni potrebno. Progresivne epilepsije i sindromi imaju u principu lošu prognozu jer su uglavnom posrijedi farmakorezistentne epilepsije.

Cerebralni napadaji u novorođenčeta česta su pojava i mogu biti znak teže bolesti. Ti napadaji rijetko poprimaju obilježje klasičnog generaliziranog toničko-kloničkog napadaja s gubitkom svijesti kao u starijeg dojenčeta i djeteta. Razlog je taj što mozak novorođenčeta, a osobito nedonoščeta, nije sazrio do te mjere da bi mogao proizvesti „zreli” tip visokoorganiziranog generaliziranog epileptičkog napadaja. Prema klasifikaciji epileptičkih napadaja konvulzije u novorođenčeta najčešće se očituju kao: kratkotrajna nagla promjena stanja budnosti i ponašanja, uz prekid motorike s atonijom i apnejom; kratkotrajna tonička devijacija ili niz trzaja očnim jabučicama; stereotipni automatizmi sisanja, gutanja, slinjenja; tonički grčeviti položaj jednog ekstremiteta; stereotipni pokreti gornjim ekstremitetima poput veslanja ili plivanja; multifokalni klonički grčevi gornjim ili donjim ekstremitetima ili mimikom; fokalni klonički grčevi bez gubitka svijesti (nemaju lokalizatorno značenje); generalizirani tonički grčevi (slično decerebracijskom rigoru); pojedinačni generalizirani fleksorni mioklonizmi gornjim i donjim ekstremitetima. Od cerebralnih napadaja treba strogo razlikovati drhtanje koje je normalna pojava u novorođenčeta, a koje može biti slično cerebralnom napadaju kloničkih grčeva. Za razliku od cerebralnog napadaja drhtanje nikad nije praćeno očnim simptomima (devijacijom pogleda, nistagmusom) i može se izazvati podražajem.

Benigni miokloni napadaji u dojenčadi koja se psihomotorno normalno razvija i normalnog je neurološkog statusa, počinju obično u dobi od oko 6 mjeseci u obliku pojedinačnih ili serije mioklonizama koji mogu zahvatiti vrat, trup ili ekstremitete. Unatoč upornim napadajima dijete se mentalno i tjelesno normalno razvija. Terapija nije potrebna

(10). Westov sindrom relativno je čest oblik teškog oblika epilepsije u dojenčadi. Obilježen je početkom bolesti u dojenačkoj dobi između 3. i 12. mjeseca; infantilnim spazmima; EEG nalaz (hipsaritmija). Infantilni spazmi istodobne su simetrične kontrakcije ekstremiteta, vrata i trupa koje traju 2–10 sekunda nakon čega slijedi relaksacija. Takvi se pojedinačni grčevi (spazmi) ponavljaju u razmacima od nekoliko sekunda, tvoreći nizove od nekoliko desetaka pojedinačnih spazama, što se zajedno označava kao jedan epileptički napadaj. Napadaji se češće javljaju u djeteta koje je zbog neke druge osnovne bolesti psihomotorički i neurorazvojno ometeno („simptomatski“ Westov sindrom), ali je moguća i pojava u dojenčeta koje se do prvih napadaja potpuno normalno razvijalo („kriptogeni“ Westov sindrom). U toj kategoriji prividno neurorazvojno zdravo dojenče pojavom infantilnih spazama počinje psihomotorički zaostajati, a kasnije je vidljiva i jasna regresija (gubitak već stečenih funkcija). Ishod je povoljniji za bolesnika s do tada normalnim psihomotoričkim razvojem. U takve djece napadaji mogu spontano prestati nakon čega se djeca normalno psihomotorički razvijaju (6).

Dravetin sindrom ili teška mioklona epilepsija dojenačke dobi rijetka je, progresivna, genetski uvjetovana epileptička encefalopatija koja se pojavi u prethodno zdravog djeteta s prvim napadajima obično u febrilitetu, najčešće poslije 6. mjeseca života. Očituje se raznolikim tipovima parcijalnih i generaliziranih epileptičkih napadaja. Nakon toga se uočava psihomotoričko zaostajanje i gubitak već stečenih funkcija. Iako napadaji tijekom vremena postaju rjeđi i blaži, psihomotorička retardacija i ataksija ostaju trajna pojava (7, 8).

Benigna epilepsija dječje dobi s centropetalnim žarištem („rolandična epilepsija“) najčešći je benigni epileptički sindrom dječje dobi. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Prvi se napadaj obično pojavi u dobi između 4. i 12. godine. Riječ je o žarišnim napadajima koji se događaju najčešće noću, ali i tijekom dana, češće nakon neprospavane noći. Napadaji su najčešće žarišni motorički (jednostavni) ili složeni, senzorni i motorički uz neurovegetativne simptome, bez poremećaja svijesti. Napadaji započinju najčešće somatosenzornom aumom, a nastave se trzajima ruke i iste strane lica, parestezijama jezika, ždrijela i lica, pojačanom salivacijom i disfagijom te motornom afazijom (9, 7). Lennox-Gastautov sindrom očituje se od druge godine života ili kasnije, žarišnim i generaliziranim napadajima, osobito grand mal i atoničkim napadajima koji se očituju padom zbog naglog gubitka mišićnog tonusa (tzv. „drop-atake“), pri čemu bolesnik često zadobije ozljede. U djece koja boluju od Westova sindroma nerijetko se poslije prve godine života razvije Lennox-Gastautov sindrom, koji je u pravilu praćen sve težom psihomotoričkom retardacijom (6, 10). Mioklonočno-atonička

(astatska) epilepsija (Dooose) pojavljuje se u drugoj godini života i očituje se mioklonizmima, epileptičkim statusima i atoničkim napadajima (10). Autosomno dominantno nasljedna epilepsija iz frontalnog režnja s noćnim napadajima očituje se serijama motoričkih napadaja koji se pojavljuju noću i napadajima koji su slični parasomnijama te neartikuliranim glasanjem. Bolest se javi u prosjeku oko desete godine i traje doživotno. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Epilepsija s grand mal napadajima prilikom buđenja očituje se pojavom generaliziranih, toničko-kloničkih napadaja (grand mal) unutar 2 sata nakon buđenja ili u kasnim poslijepodnevnim satima u fazi opuštanja. Generalizirana epilepsija s napadajima koji se pojavljuju u febrilitetu nakon šeste godine života očituje se generaliziranim napadajima tipa apsansa i generaliziranim toničko-kloničkim konvulzijama. Benigna okcipitalna epilepsija dječje dobi s ranim početkom u dobi od 3–5 godina (Panayiotopoulosov tip) ili s kasnim početkom u dobi od 7–10 godina (tip Gastaut) očituje se napadajima iz područja vidnog osjeta u obliku skotoma ili pojačanog vida (blještavo obojene pjege ili crte), prolaznom sljepoćom ili jako oslabljenim vidom. Ti napadaji često su praćeni hemikonvulzijama ili prisilnom devijacijom očiju ili glave u stranu. Epilepsija dječje dobi s apsansima također je relativno čest, benigni oblik bolesti koji se pojavljuje najčešće oko 6. godine u potpuno zdrave djece. Očituje se napadajima tipa apsansa. EEG pokazuje tipične paroksizme šiljak-val kompleksa frekvencije 3 Hz. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Prognoza bolesti je izvrsna (9, 1).

Juvenilna epilepsija s apsansima počinje oko 12. godine života. Očituje se apsansima. Juvenilna mioklona epilepsija (Janz) vrlo je česta idiopatska epilepsija i čini od 10 – 30 % svih epilepsija s mioklonizmima te generaliziranim toničko-kloničkim napadajima. Najčešće se pojavljuje oko 10. godine života, a očituje se trzajima koji se doimaju poput tikova. Napadaji se provociraju umorom, stresom, uzbuđenjem i češći su u menstrualnoj fazi. Prognoza je odlična (1, 11). Epilepsija s isključivo generaliziranim toničko-kloničkim grčevima u kliničkom je smislu najdramatičniji od svih oblika epilepsije. Riječ je o generaliziranim grčevima s gubitkom svijesti, grčevitim respiracijama s krkljanjem, pjenom na ustima, cijanozom, često i nekontroliranim mokrenjem. Poslije napadaja nastavlja se jači ili slabiji stupanj pomućenja svijesti i mlohavost različitog trajanja. Kao samostalan oblik epilepsije u djece je relativno rijedak (9, 1).

Posebni epileptički sindromi su: Rasmussenov encefalitis, Epilepsija iz mezijalnog dijela temporalnog režnja uzrokovana sklerozom hipokampusa, Landau-Kleffnerov sindrom ili sindrom stečene epileptičke afazije (1).

Epilepsije s refleksno izazvanim napadajima (refleksne epilepsije) očituju se napadajima koji su izazvani fotostimulacijom (fotosenzitivne epilepsije). Napadaji su generalizirani, tipa mioklonizama i generaliziranih toničko-kloničkih konvulzija, za vrijeme pokusne fotostimulacije u tijeku snimanja EEG-a. U preventivi takvih napadaja preporuča se nošenje tamnih naočala, gledanje televizije s okluzijom jednog oka uz dva rasvjetna tijela u prostoriji. (9).

Epileptički je status epileptički napadaj koji spontano ne prestaje ni poslije 20 minuta ili je to više napadaja u nizu između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti. Najčešće se pojavljuje u dojenčadi u febrilitetu. Može biti žarišni ili generalizirani te konvulzivni ili nekonvulzivni epileptički status. Etiologija epileptičkog statusa na prvom mjestu obuhvaća febrilne infekcije (9).

1.5 Dijagnoza epilepsija

Dijagnoza epilepsije postavlja se prvenstveno na temelju anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka. Od pretraga je najvažniji EEG. Na temelju promjena u EEG-u potvrđuje se sumnja na epilepsiju u dvojbenim slučajevima. EEG omogućuje klasifikaciju vrste epilepsije u pojedinog pacijenta, pomaže u lokaliziranju epileptičkog žarišta, ali i pri donošenju odluke o prekidu medikamentnog liječenja epilepsije. Uz standardno snimanje EEG-a upotrebljava se niz specijalnih tehnika kojima se povećava osjetljivost metode: različite metode aktivacije patoloških EEG aktivnosti (hiperventilacija), kontinuirano 24-satno registriranje EEG-a, kombinacija EEG registracije s videomonitoriranjem (nezaobilazna tehnika u diferenciranju epilepsije i pseudoepileptičkih napadaja), polisomnografija (razlikovanje parasomnija i epilepsije) i magnetoencefalografija. Pretrage CT ili MRI mozga poslužit će u razjašnjavanju mogućih uzroka epilepsije. U većini slučajeva dijagnozu epilepsije postavljamo tek nakon dva (ili više) potvrđena napadaja. Epileptički je napadaj samo simptom koji nam ne govori ništa o patološkom procesu koji ga je isprovocirao. Stoga je potrebno odrediti je li epilepsija „kriptogena”, tj. primarno generalizirana, ili je simptomatska, vezana za definirano patološko zbivanje u središnjem živčanom sustavu. Postoje još neke sofisticirane metode (PET/CT, SPECT itd.) koje se upotrebljavaju samo sporadično (2, 12, 13).

1.6 Liječenje epilepsija

U velikog se broja oboljelih od epilepsije uz pravilan odabir AEL-a može postići zadovoljavajuća kontrola epileptičkih napadaja. Važno je što bolje definirati klinički fenotip

ili epileptički sindrom i što ranije uključiti odgovarajuću antiepileptičku terapiju u optimalnoj dozi (3). Započinjanje terapije nakon prvog epileptičkog napadaja u pravilu nije potrebno, osim u slučaju ako je uz klinički jasan epileptički napadaj ili epileptički status udružena jasna epileptogena EEG abnormalnost. Početak terapije nakon prvog napadaja ne predstavlja prevenciju razvoja epilepsije, također ni jedna studija ne upućuje na povezanost uvođenja terapije nakon prvog napadaja i smanjenja rizika od ozljeđivanja ili iznenadne smrti djece koja boluju od epilepsije (14). Terapija započinje primjenom jednog AEL-a, čija se doza povećava dok ne prestanu napadaji ili do manifestacija nuspojava. Ako se kontrola napadaja postigne pri nižim dozama, doza AEL-a se ne povisuje. Uvođenje AEL-a temelji se na procjeni koristi od smanjenja rizika pojave drugog napadaja i rizika nuspojava te kvalitete života djece koja boluju od epilepsije. Izbor terapije ponajprije ovisi o tipu epileptičkog napadaja te o epileptičkom sindromu. U djece koja imaju generalizirane mioklone napadaje AEL prvog izbora jest valproat, a koja imaju žarišne napadaje jest karbamazepin. Karbamazepin je učinkovit i u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, ali može uzrokovati pogoršanje u epilepsijama s mioklonizmima i atipičnim apsansom. Za generalizirane toničko-kloničke napadaje AEL prvog izbora jest lamotrigin, uz valproat. Etosukcimid je AEL prvog izbora, uz valproat, za liječenje napadaja tipa apsans, međutim nije uspješan u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napadaja koji se pojavljuju u epilepsiji dječje dobi s napadajima tipa apsans te u juvenilnoj epilepsiji s napadajima tipa apsans (14).

2. CILJEVI

1. Utvrditi povezanost između cerebralnog napadaja u djece i pojavnosti febrilnih konvulzija i epileptičkih sindroma u obiteljskoj anamnezi.
2. Utvrditi učestalost pojedinih oblika cerebralnih napadaja (parcijalni, generalizirani ili nediferencirani) s obzirom na dob djeteta pri dijagnozi epilepsije i epileptičkog sindroma.
3. Utvrditi postoji li razlika u kliničkoj slici cerebralnog napadaja s obzirom na dob djeteta.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Dvogodišnja retrospektivna studija (15).

3.2 Ispitanici

Istraživanje je provedeno tijekom travnja i svibnja 2016. godine u Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek, uz suglasnost predstojnika Klinike i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku.

U istraživanje su uključeni pacijenti koji su hospitalizirani zbog cerebralnog napadaja u Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek tijekom dvije godine: 2014. i 2015. U istraživanje je uključeno ukupno 198 pacijenata.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su sljedeći:

- pacijenti s prvim cerebralnim napadajem
- pacijenti s postavljenom dijagnozom epilepsije koji su hospitalizirani zbog recidiva cerebralnog napadaja.

3.3 Metode

Sa Zavoda za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek retrospektivno je izdvojena i analizirana dokumentacija pacijenata koji su hospitalizirani zbog cerebralnog napadaja u razdoblju od 1. 1. 2014. godine do 31. 12. 2015. godine. U ovo su istraživanje bila uključena sva djeca do navršene osamnaeste godine života.

Sumnja na cerebralni napadaj postavlja se prvenstveno na temelju anamnestičkih, no kako se radi o dječjoj populaciji češće na temelju heteroanamnestičkih podataka (2).

Retrospektivno iz medicinske dokumentacije izdvojeni su podaci o spolu pacijenta, dobi kod dijagnoze te dobi kada se u pacijenta cerebralni napadaj dogodio, a zbog kojeg je posljedično i hospitaliziran. Posljednja dva podatka bitna su kako bi se dobio uvid u broj

pacijenata kojima se dogodio prvi cerebralni napadaj te broj onih s recidivom napadaja. Recidivi napadaja vode ili k dijagnozi epilepsije, jer se u većini slučajeva dijagnoza postavlja nakon dva (ili više) potvrđena napadaja, ili ukazuju na to da bolest nije dobro kontrolirana (2, 12).

Izdvojeni su podaci o dobi majke i oca pri začecu pacijenta kako bi se mogla povezati dob roditelja i pojavnost ovog poremećaja u njihove djece.

Bilježeni su podaci o obiteljskoj anamnezi u smjeru postojanja febrilnih konvulzija, epileptičkih sindroma ili nekih drugih bolesti. Klinički manifestan poremećaj uglavnom se ne nasljeđuje, no u srodnika bolesnika s epilepsijom učestalost bolesti bit će viša. Vrlo je vjerojatno da se prenosi predispozicija za epileptički način reagiranja na različite vanjske podražaje (1). Zbog toga je važan taj podatak jer je pozitivna obiteljska anamneza jedan od faktora rizika za pojavnost cerebralnog napadaja u djece.

Izdvojene su podaci o pacijentu pri rođenju (gestacijska dob, rodna težina, rodna dužina, Apgar score u 1. minuti).

Gestacijska dob novorođenčeta računa se od prvog dana posljednje menstruacije. Normalno trajanje gestacije jest 40 tjedana ili 280 dana s varijacijskom širinom od ukupno 5 tjedana. Donešeno novorođenče nošeno je od punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana). Novorođenče rođeno prije tog roka je nedonošeno, a poslije tog roka je prenošeno. Na temelju rodne mase i rodne dužine ocjenjuje se tjelesni razvoj novorođenčeta (16). Rodna težina mjeri se odmah nakon rođenja novorođenčeta. Zdravo donešeno novorođenče u Republici Hrvatskoj rađa se s težinom između 3000 i 4200 g, a prosjek je 3400 g. U prosjeku su dječaci za 100 do 150 g teži od djevojčica. Rodna dužina novorođenčeta kreće se između 49 i 51 cm (9, 16). U prvih 60 sekundi nakon rođenja obavlja se pregled djeteta i određuje se indeks vitalnosti novorođenčeta metodom bodovanja po Apgaru. Gledaju se, a potom i ocjenjuju s 2, 1 ili 0 bodova, boja kože kao mjerilo oksigenacije i periferne cirkulacije, disanje, frekvencija pulsa pupkovine ili srca, tonus mišića i refleksna podražljivost. Zbrojem tih bodova dobiva se ukupni broj bodova koji se može kretati između 10 (optimalno vitalno novorođenče) i 0 (teško deprimirano novorođenče). Odras funkcije živčanog sustava novorođenčeta pojave su kao što su ponašanje, držanje, motorika, refleksi i druge, a one su posljedica anatomske i funkcionalne nezrelosti (16). Te pojave razlikuju se u toj životnoj dobi od ponašanja u kasnijoj dobi, ali jednako tako mogu biti i odraz nekog patološkog stanja, uključujući i neurološke poremećaje.

Brojni su uzroci epilepsija. Jedan su od njih perinatalna oštećenja mozga (porođajne traume i anoksije), prenatalna oštećenja mozga (razvojna, infektivna, vaskularna), toksički i metabolički čimbenici i drugi (17). Zbog toga su iz dokumentacije izdvojeni podaci o tijeku trudnoće i poroda (vaginalni ili carski) te o prethodnim pobačajima majke. Trudnoća može biti kontrolirana ili nekontrolirana, a tijek uredan ili neuredan. Infekcije majke tijekom trudnoće, kronične bolesti, održavanje trudnoće te uzimanje lijekova zbog nabrojanih stanja mogu biti razlozi neuredne trudnoće.

Korišteni su i heteroanamnestički podaci o drugim bolestima i stanjima (drugi neurološki poremećaji i ostale bolesti) djeteta koji bi mogli biti rizični čimbenik za pojavu cerebralnog napadaja te dosadašnji psihomotorni razvoj djeteta.

Dijagnoza epilepsije počinje prepoznavanjem epileptičkog napadaja u svim njegovim brojnim oblicima, pa stoga napadaje treba znati prepoznati (9). U ovom istraživanju kod svakog pacijenta epileptički napadaj svrstan je prema tipu napadaja: žarišni (parcijalni) i generalizirani. Cerebralni napadaj razvrstan je i prema njegovoj osobitosti, pojavnosti motoričkih simptoma (tonički grč, klonički grč, toničko-klonički te atonični napadaj); neurovegetativnih (autonomni); psihogeni i somatosenzornih simptoma (znakova) te prema tome je li cerebralnom napadaju prethodila aura, febrilitet ili infekcija. Febrilitet koji se javlja u kombinaciji s cerebralnim napadajem upućuje na dijagnozu febrilnih konvulzija. Febrilne konvulzije prigodni su cerebralni (epileptički) napadaji koji se javljaju u male djece u visokoj temperaturi (9). Aura označava kratko početno razdoblje napadaja tijekom kojeg je svijest očuvana. Na osnovi svih tih obilježja epileptičkih napadaja u djece nastoji se dobiti šira klinička slika epilepsije i epileptičkih sindroma u dječjoj dobi.

Osim oblika cerebralnog napadaja kod svakog pacijenta izdvojeno je i vrijeme trajanja napadaja jer i taj podatak može pomoći kod određivanja tipa napadaja. Jednostavni parcijalni napadaji traju u pravilu manje od 60 sekunda dok složeni parcijalni napadaji manje od 2 minute. Sekundarni generalizirani toničko-klonički napadaji u pravilu traju manje od 3 minute, dok generalizirani napadaji traju od nekoliko sekunda do nekoliko minuta, pa čak i preko 20 minuta (18). S obzirom na duljinu napadaja izdvojeni su oni pacijenti kod kojih epileptički napadaj nije spontano prestao ni poslije 20 minuta. Takvi napadaji označavaju se kao epileptički status. Epileptički status jest više napadaja u nizu između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti te napadaj koji traje dulje od 20 minuta (9).

S obzirom na postavljenu dijagnozu pacijenti su razvrstani u 3 skupine. Prvu skupinu čine pacijenti sa sumnjom na cerebralni napadaj jer se kod njih ne može sa sigurnošću postaviti dijagnoza epilepsije. Drugu skupinu čine pacijenti s postavljenom dijagnozom epilepsije i epileptičkog sindrom, dok treću skupinu čine pacijenti s febrilnim konvulzijama. Febrilne konvulzije prigodni su cerebralni (epileptički) napadaj, dakle riječ je o konvulzijama koje su uzrokovane nekim akutnim poremećajem u osoba koje ne boluju od epilepsije i prestaju uklanjanjem akutnog poremećaja (19).

Osim kliničke slike kod postavljanja dijagnoze epilepsije i epileptičkog sindroma od velike je važnosti EEG nalaz. EEG je dijagnostička metoda za procjenu elektrokortikalne aktivnosti (9). Osim kod postavljanja dijagnoze epilepsije, EEG ima ulogu u kliničkom praćenju pacijenata koji su na antiepileptičkoj terapiji, kod razlikovanja epileptičkih od neepileptičkih cerebralnih napadaja, kao i za diferencijalnu dijagnozu pojedinih oblika epilepsija (2). Stoga je u gotovo svih pacijenata s cerebralnim napadajima utvrđena EEG-om osnovna moždana aktivnost te grafoelementi (normalni, nespecifični ili epileptiformno-patološki). Epileptiformno-patološke promjene razvrstane su na žarišna ili difuzna izbijanja te na prisutnost paroksizmalne ili kontinuirane abnormalnosti.

U sklopu dijagnostičke obrade pacijenata s cerebralnim napadajem na u Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u većine pacijenata radi se i psihomentalna procjena. Psihomentalnu procjenu radi klinički psiholog ili psihijatar. Pacijenti kod kojih je učinjena psihomentalna procjena razvrstani su u skupine s obzirom na klinički nalaz (mentalni razvoj u skladu s dobi te lakša, umjerena, teža ili teška MR). Umna zaostalost ili MR subnormalno je intelektualno funkcioniranje koje se očituje u razvojnoj dobi, to jest u dječjoj dobi, a uzrokuje poteškoće u svakodnevnom životu, u stjecanju osobne samostalnosti i društvenog prilagođavanja (9).

3.4 Statističke metode

Podaci su statistički obrađeni s pomoću statističkog programa SAS 9.1.3 (2002. - 2003., SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Podaci koji su nedostajali označeni su kao -99 i nisu ulazili u statističku obradu. Kategorijski podaci prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama, u obliku apsolutnih i relativnih frekvencija, a numerički s normalnom distribucijom s pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. U slučaju da numerički podaci nisu pokazivali normalnu razdiobu, bili su prikazani kao medijana prve i treće kvartile. Normalnost distribucije ispitana je s pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Razlike među kategorijskim varijablama bile su ispitane s pomoću χ^2 testa, a za utvrđivanje razlike između dva nezavisna uzorka upotrijebljen je Personov χ^2 test $n \times k$. Razlike među numeričkim varijablama, gdje su postojale tri ili više skupina, bile su ispitane s pomoću jednosmjernе analize varijance (ANOVA) i Kruskal-Wallis testa. Identifikacija prediktora za postavljanje dijagnoze epilepsije i febrilnih konvulzija na temelju osnovnih podataka provedena je s pomoću multinominalne logističke regresije. Razina statističke značajnosti određena je s $P < 0,05$.

4. REZULTATI

Ispitivanjem provedenim na Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. 1. 2014. godine do 31. 12. 2015. godine obuhvaćeno je ukupno 198 pacijenata koji su hospitalizirani zbog sumnje na cerebralni napadaj u dobi od prvog dana života do navršene osamnaeste godine.

Unutar istraživane skupine pacijenata bilo je 99 (50 %) muške i 99 (50 %) ženske djece (χ^2 test $P = 0,001$). Prosječna dob pacijenta izražena je medijanom te je iznosila 7 godina, dok je u vrijeme postavljanja dijagnoze iznosila 4 godine. Pacijenti su za potrebe istraživanja podijeljeni prema dobi u 3 skupine. Najviše pacijenata koji su hospitalizirani zbog sumnje na cerebralni napadaj pripadali su najmlađoj dobnoj skupini, njih 109-ero (55,05 %) životne dobi do 6 godina (χ^2 test $P = 0,001$), dok ih je najmanje bilo u dobnoj skupini od 12 do 18 godina, njih 34-ero (17,17 %). Prosječna dob majke pri začeću djeteta iznosila je 27,51 (5,55) godina, a prosječna dob oca pri začeću djeteta iznosila je 30,93 (5,82) godina. Promatrajući obiteljsku povijest bolesti kod većeg broja djece anamneza postojanja nekog oblika obiteljskog herediteta bila je pozitivna i to kod njih 115 (59,07 %). Od toga kod 65-ero (33,82 %) djece su posrijedi bile febrilne konvulzije ili neki tip epilepsije (χ^2 test $P = 0,020$). (Tablica 2.)

Tablica 2. Opći podaci pacijenata i njihovih roditelja

| | | |
|--|----------------------------------|-----------------|
| Spol, n (%) | M | 99 (50,00)* |
| | Ž | 99 (50,00)* |
| Dobna skupina, n (%) | 0–6 god | 109 (55,05)* |
| | 6–12 god | 55 (27,77)* |
| | 12–18 god | 34 (17,17)* |
| Obiteljska anamneza, n (%) | nema bolesti | 83 (41,91)* |
| | febrilne konvulzije + epilepsije | 65 (33,82)* |
| | druge bolesti | 50 (25,25)* |
| Dob (god) | | 7 (2,5 – 13,2)† |
| Dob djeteta u vrijeme dijagnoze (god) | | 4 (2 – 11)† |
| Dob majke pri začeću djeteta (god) | | 27,51 (5,55)‡ |
| Dob oca pri začeću djeteta (god) | | 30,93 (5,82)‡ |

n – broj pacijenata; M – muški; Ž – ženski; god – godina

* χ^2 test; $P < 0,05$

† medijan (interkvartilni raspon)

‡ aritmetička sredina (standardna devijacija)

Analizom rizičnih čimbenika iz perinatalnog perioda uočena je statistička razlika u udjelu spontanijih pobačaja (χ^2 test $P = 0,001$) gdje je vidljivo kako je pobačaj imalo 15 (7,57 %) majki od ukupno 198. Trudnoća nije kontrolirana u svega 5 (2,52 %) majki (χ^2 test $P = 0,001$). Daljnjom analizom uočena je razlika u učestalosti bolesti majki za vrijeme trudnoće te je vidljivo kako njih 157 (79,29 %) nije imalo teža oboljenja (χ^2 test $P = 0,001$). Usporedno s bolestima majke za vrijeme trudnoće pronađena je razlika i u učestalosti uporabe lijekova (χ^2 test $P = 0,001$) te je uočeno kako 164 (82,83 %) majki nije upotrebljavalo lijekove u trudnoći, a da je svega njih 8 (4,04 %) upotrebljavalo antibiotike. Promatrajući način poroda, 155 (78,28 %) poroda dovršeno je vaginalnim putem, a 43 (21,72 %) carskim rezom (χ^2 test $P = 0,001$). (Tablica 3.)

Tablica 3. Karakteristike rizičnih faktora majke

| | | n (%) |
|-------------------------|--------------------|--------------|
| Pobačaj | da | 15 (7,57)* |
| | ne | 183 (92,42)* |
| Nekontrolirana trudnoća | da | 5 (2,52)* |
| | ne | 193 (97,47)* |
| Bolesti majke | nema bolesti | 157 (79,29)* |
| | infekcija | 7 (3,53)* |
| | održavana trudnoća | 19 (9,59)* |
| | kronična bolest | 6 (3,03)* |
| | ostalo | 9 (4,54)* |
| Lijekovi | nema | 164 (82,83)* |
| | antibiotici | 8 (4,04)* |
| | ostalo | 26 (13,13)* |
| Porod | vaginalni | 155 (78,28)* |
| | carski | 43 (21,72)* |

n – broj pacijenata

* χ^2 test; $P < 0,05$

Pacijenti su zbog bolje statističke obrade podijeljeni u 3 skupine prema životnoj dobi. Prosječna gestacijska dob iznosila je 37,92 (1,91) tjedana. Prosječna rodna masa bila je 3215,77 (643,69) grama, a rodna dužina 49,41 (2,66) centimetara. Statistička razlika među dobnim skupinama uočena je jedino u rodnoj dužini (ANOVA, $P = 0,014$). Najmanju rodnu dužinu imali su pacijenti iz najmlađe dobne skupine, iznosila je 49 (2,93) centimetara. Najveću rodnu dužinu imala djeca iz najstarije dobne skupine, iznosila je 50,5 (2,15) centimetara. Značajna statistička razlika uočena je kod psihomotornog, ali i kod mentalnog razvoja djeteta (χ^2 test $P = 0,001$), ali te razlike nije bilo među dobnim skupinama. Psihomotorni razvoj odstupao je u 29-ero (14,65 %) djece od ukupno 198, a dok je od 100 pacijenata, kojima je učinjena psihomentalna procjena, kod njih 62 (62,00 %) mentalni razvoj bio u skladu s dobi djeteta, njih tek 6 (6,00 %) imalo je težu MR-u, a dok niti jednom djetetu nije postavljena dijagnoza teške MR-e. Promatrajući druge dosadašnje bolesti, 33 (16,67 %) pacijenta ima neki drugi neurološki poremećaj, od kojih je 14-ero (12,84 %) iz najmlađe dobne skupine. (Tablica 4.)

Tablica 4. Razvoj i ostale bolesti djeteta

| | | 0–6 god | 6–12 god | 12–18 god | ukupno |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| Trajanje gestacije (tjedni) | | 37,82 (2,01)* | 37,96 (1,77)* | 38,18 (1,80)* | 37,92 (1,91)* |
| Rodna masa (g) | | 3169,17 (682,77)* | 3187 (615,35)* | 3411,03 (529,51)* | 3215,77 (643,69)* |
| Rodna dužina (cm) | | 49,00 (2,93)*† | 49,56 (2,19)*† | 50,50 (2,15)*† | 49,41 (2,66)* |
| Psihomotorni razvoj, n (%) | uredan | 93 (85,32) | 48 (87,27) | 28 (82,35) | 169 (85,35)‡ |
| | odstupa | 16 (14,68) | 7 (12,73) | 6 (17,65) | 29 (14,65)‡ |
| Dosadašnje bolesti, n (%) | druge neurološke bolesti | 14 (12,84) | 11 (20,00) | 8 (23,53) | 33 (16,67)‡ |
| | ostalo | 14 (12,84) | 8 (14,55) | 6 (17,65) | 28 (14,14)‡ |
| | nema | 81 (74,32) | 36 (65,45) | 20 (58,82) | 137 (69,19)‡ |
| Mentalni razvoj, n (%) | u skladu s dobi | 26 (63,42) | 24 (64,86) | 12 (54,54) | 62 (62,00)‡ |
| | lakša MR | 6 (14,63) | 7 (18,92) | 6 (27,27) | 19 (19,00)‡ |
| | umjerena MR | 6 (14,63) | 4 (10,81) | 3 (13,64) | 13 (13,00)‡ |
| | teža MR | 3 (7,32) | 2 (5,40) | 1 (4,55) | 6 (6,00)‡ |
| | teška MR | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00)‡ |

god – godina; g – grami; cm – centimetri; n – broj pacijenata

* aritmetička sredina (standardna devijacija)

† ANOVA; $P < 0,05$ ‡ χ^2 test; $P < 0,05$

Promatrajući karakteristike cerebralnog napadaja u dječjoj dobi uočena je statistički značajna razlika (χ^2 test $P = 0,001$) u pojavnosti tipa napadaja. Naime, kod 133-oje (67,17 %) djece cerebralni napadaj je bio žarišnog (parcijalnog) tipa, a kod njih 65 (32,83 %) generaliziranog tipa, s tim da ta razlika nije uočena među dobnim skupinama. Prosječno trajanje cerebralnog napadaja bilo je 5,39 (6,88) minuta i tu postoji statistički značajna razlika među dobnim skupinama (Kruskal-Wallis $P = 0,021$). Prosječno trajanje cerebralnog napadaja najdulje je kod djece od 12 do 18 godina (6,11 (6,42) minuta), a najkraće kod djece od 0 do 6 godina (4,84 (7,43) minuta). Epileptički je status evidentiran kod 12-ero (6,06 %) od 198-ero djece. Razlike su pronađene i kod pojavnosti febriliteta (infekcije) koji je prethodio cerebralnom napadaju (χ^2 test $P = 0,001$). Febrilitet (infekcija) je najčešće prethodio cerebralnom napadaju kod djece do 6 godina, kod njih 64-ero (58,72 %), a znatno rjeđe kod starije djece, u dobi od 6 do 12 godina kod njih 3-oje (5,45 %) i od 12 do 18 godina kod samo 1-og (2,94 %) djeteta. Kod 159 pacijenata cerebralni napadaj prezentirao se kao motorički i to najčešće u obliku toničko-kloničkog grča, kod 78-ero (49,05 %) djece. Od ostalih karakteristika napadaja jedino su se češće javljali simptomi od strane autonomnog (neurovegetativnog) živčanog sustava, kod 134-ero (67,68 %) djece i senzorički simptomi, kod njih 111-ero (56,06 %). Najveća je učestalost psihogenih simptoma bila kod djece od 0 do 6 godina, kod njih 74-ero (67,89 %), zatim kod 18-ero (52,94 %) djece od 12 do 18 godina, a najrjeđa kod djece od 6 do 12 godina, kod njih 19-ero (34,55 %). Druge značajke cerebralnog napadaja u dječjoj dobi nisu pokazale učestalost. (Tablica 5.)

Tablica 5. Karakteristike cerebralnog napadaja

| | | 0–6 god | 6–12 god | 12–18 god | ukupno |
|---|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Tip napadaja, n (%) | Žarišni (parcijalni) | 78 (71,56) | 30 (54,55) | 25 (73,53) | 133 (67,17)* |
| | generalizirani | 31 (28,44) | 25 (45,45) | 9 (26,47) | 65 (32,83)* |
| Trajanje napadaja (min) | | 4,84 (7,43) ^{† ‡} | 5,56 (6,39) ^{† ‡} | 6,11 (6,42) ^{† ‡} | 5,39 (6,88) [†] |
| Epileptički status, n (%) | da | 6 (5,50) | 4 (7,27) | 2 (5,88) | 12 (6,06)* |
| | ne | 103 (94,49) | 51 (92,73) | 32 (94,12) | 186 (93,94)* |
| Prethodio febrilitet ili infekcija, n (%) | da | 64 (58,72)* | 3 (5,45)* | 1 (2,94)* | 68 (34,34)* |
| | ne | 45 (41,28)* | 52 (94,55)* | 33 (97,06)* | 130 (65,66)* |
| Aura, n (%) | da | 2 (1,83)* | 7 (12,73)* | 0 (0,00)* | 9 (4,55)* |
| | ne | 107 (98,16)* | 48 (87,27)* | 34 (100,00)* | 189 (95,45)* |
| Motorički znakovi, n (%) | tonički grč | 36 (39,13) | 16 (38,09) | 9 (36,00) | 61 (38,36)* |
| | klonički grč | 5 (5,43) | 2 (4,76) | 2 (8,00) | 9 (5,66)* |
| | toničko-klonički grč | 46 (50,00) | 22 (52,38) | 10 (40,00) | 78 (49,05)* |
| | atonički napadaj | 5 (5,43) | 2 (4,76) | 4 (16,00) | 11 (6,92)* |
| Autonomni simptomi (znakovi), n (%) | da | 73 (66,98) | 38 (69,09) | 23 (67,65) | 134 (67,68)* |
| | ne | 36 (33,02) | 17 (30,90) | 11 (32,35) | 64 (32,32)* |
| Psihogeni simptomi (znakovi), n (%) | da | 5 (4,59) | 4 (7,27) | 2 (5,88) | 11 (5,56)* |
| | ne | 104 (95,41) | 51 (92,73) | 32 (94,12) | 187 (94,44)* |
| Senzorički simptomi (znakovi), n (%) | da | 74 (67,89)* | 19 (34,55)* | 18 (52,94)* | 111 (56,06) |
| | ne | 35 (32,11)* | 36 (65,45)* | 16 (47,06)* | 87 (43,94) |
| Somatosenzorni simptomi (znakovi), n (%) | da | 1 (0,92) | 2 (3,64) | 1 (2,94) | 4 (2,02)* |
| | ne | 108 (99,08) | 53 (96,36) | 33 (97,06) | 194 (97,98)* |

god – godina; n – broj pacijenata; min – minuta

* χ^2 test; $P < 0,05$

† aritmetička sredina (standardna devijacija)

‡ Kruskal-Wallis; $P < 0,05$

Analizom postavljenih dijagnoza među pacijentima je uočeno da se kod njih 100 (50,50 %) radilo o nekom tipu epileptičkog sindroma. Febrilne konvulzije su se javile kod 60-ero (30,30 %) djece, a 38-ero (19,20 %) djece vođeno je kao sumnja na cerebralni napadaj (χ^2 test $P = 0,001$). Kod najmlađe djece, u dobi od 0 do 6 godina, najčešće su bile febrilne konvulzije i to kod njih 59 (54,13 %). Međutim, kod starijih dobnih skupina češće je postavljena dijagnoza epileptičkog sindroma i to kod 45-ero (81,82 %) djece u dobi od 6 do 12 godina i kod 25-ero (73,53 %) djece u dobi od 12 do 18 godina. Od 198 pacijenata, koliko je hospitalizirano zbog cerebralnog napadaja, kod 98-ero (49,50 %) djece radilo se o recidivu napadaja. EEG nalaz bio je uredan kod 77-ero (42,80 %) djece, a dok je kod njih 103 (57,20 %) bio nespecifičan ili epileptiformno-patološki promijenjen (χ^2 test $P = 0,053$). (Tablica 6.)

Tablica 6. Dijagnoza, recidiv i EEG nalaz

| | | 0–6 god n (%) | 6–12 god n (%) | 12–18 god n (%) | ukupno n (%) |
|------------------|--|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| Dijagnoza | sumnja na cerebralni napadaj | 20 (18,35)* | 9 (16,36)* | 9 (26,47)* | 38 (19,20)* |
| | epileptički sindrom | 30 (27,52)* | 45 (81,82)* | 25 (73,53)* | 100 (50,50)* |
| | febrilne konvulzije | 59 (54,13)* | 1 (1,82)* | 0 (0,00)* | 60 (30,30)* |
| Recidiv napadaja | da | 41 (37,60)* | 38 (69,10)* | 19 (55,90)* | 98 (49,50) |
| | ne | 68 (62,40)* | 17 (30,90)* | 15 (44,10)* | 100 (50,50) |
| EEG nalaz | uredan; bez sigurnih specifičnih elemenata | 53 (56,40)* | 14 (26,90)* | 10 (29,40)* | 77 (42,80) |
| | nespecifični ili epileptiformno-patološki | 41 (43,60)* | 38 (73,10)* | 24 (70,60)* | 103 (57,20) |

god – godina; n – broj pacijenata; EEG – elektroencefalografija

* χ^2 test; $P < 0,05$

EEG nalaz je uspoređen s postavljenom dijagnozom u pacijenata koji su hospitalizirani zbog sumnje na cerebralni napadaj. Razlika je statistički značajna (χ^2 test $P = 0,001$) te je vidljivo kako je kod pacijenata s dijagnozom epileptičkog sindroma EEG nalaz u 83,84 % bio nespecifično promijenjen, dok kod pacijenata s febrilnim konvulzijama u 84,78 % bio uredan. (Tablica 7.)

Tablica 7. EEG nalaz s obzirom na dijagnozu

| | | sumnja na cerebralni napadaj n (%) | epileptički sindrom n (%) | febrilne konvulzije n (%) |
|-----|---|---|---------------------------------|---------------------------------|
| EEG | uredan; bez sigurnih specifičnih elemenata | 22 (62,86)* | 16 (16,16)* | 39 (84,78)* |
| | nespecifični ili epileptiformno-patološki | 13 (37,14)* | 83 (83,84)* | 7 (15,22)* |

n – broj pacijenata; EEG – elektroencefalografija

* χ^2 test; $P < 0,05$

Učinjena je još jedna usporedba i to epileptiformno-patološkog EEG nalaza s obzirom na postavljenju dijagnozu hospitaliziranih pacijenata. Patološki EEG nalaz u tu je svrhu razvrstan u dvije skupine (skupina EEG1 i EEG2). U skupini EEG1 patološke promjene podijeljene su na žarišna i difuzna izbijanja, a u skupini EEG2 na paroksizmalnu i kontinuiranu abnormalnost odnosno na nalaz bez paroksizama i drugih abnormalnosti. Ni u jednoj skupini nisu pronađene statistički značajne razlike. (Tablica 8.)

Tablica 8. Epileptiformno-patološki EEG nalaz s obzirom na dijagnozu

| | | sumnja na cerebralni napadaj n (%) | epileptički sindrom n (%) | febrilne konvulzije n (%) |
|-------|---|---|---------------------------------|---------------------------------|
| EEG 1 | Žarišna izbijanja | 13 (100,00) | 62 (74,69) | 5 (71,43) |
| | Difuzna izbijanja | 0 (0,00) | 21 (25,30) | 2 (28,57) |
| EEG 2 | paroksizmalna abnormalnost | 3 (23,07) | 17 (20,48) | 1 (14,28) |
| | kontinuirana abnormalnost | 0 (0,00) | 20 (24,09) | 0 (0,00) |
| | bez paroksizama i drugih abnormalnosti | 10 (76,92) | 46 (55,42) | 6 (85,71) |

n – broj pacijenata; EEG – elektroencefalografija

S ciljem identificiranja prediktora koji najviše utječu na postavljanje dijagnoze epilepsije odnosno febrilnih konvulzija, napravljen je model s pomoću multinominalne logističke regresije. Taj je model izdvojio koje bi karakteristike cerebralnog napadaja najviše utjecale da kod pacijenata koji su na kraju hospitalizacije imali dijagnozu sumnja na cerebralni napadaj bude postavljena dijagnoza epilepsije odnosno konvulzije u febrilitetu. U ovu analizu nisu uvrštena 22 pacijenta od ukupno 198 zbog podataka koji su nedostajali. Upotrebljavani su sljedeći parametri: trajanje napadaja, EEG nalaz, tip napadaja, recidivitet i febrilitet (infekcija) koji je prethodio napadaju. Tim modelom dobiven je rezultat da na postavljanje dijagnoze epilepsije statistički najviše pridonose sljedeći parametri: nespecifični ili epileptiformno-patološki promijenjen EEG nalaz ($P = 0,001$), recidivitet napadaja ($P = 0,001$) te žarišni (parcijalni) tip cerebralnog napadaja ($P = 0,019$). Parametri koji statistički najviše pridonose postavljanju dijagnoze konvulzije u febrilitetu jesu febrilitet (infekcija) koji je prethodio cerebralnom napadaju ($P = 0,001$) i trajanje napadaja ($P = 0,038$). Broj pacijenata s dijagnozom sumnja na cerebralni napadaja jest 34 i ako se uzmu u obzir prediktori koji najviše utječu na postavljanje dijagnoze epilepsije, onda bi takve djece bilo 14, a one s

febrilnim konvulzijama 4, dok se kod 16-ero djece dijagnoza ne bi mijenjala. Ovom analizom obuhvaćeno je 72,00 % prediktora koji utječu na postavljanje dijagnoze epilepsije i febrilnih konvulzija. (Tablica 9.)

Tablica 9. Prediktori koji utječu na postavljanje dijagnoze epilepsije i febrilnih konvulzija*

| | Epilepsija + epileptički sindromi (n = 96) | Febrilne konvulzije (n = 46) | Sumnja na cerebralni napadaj (n = 34) [†] |
|---|--|--|--|
| Trajanje napadaja | 1,00 (1,00 – 1,01) | 1,00 (1,00 – 1,01) [‡] | 1,00 |
| EEG nalaz | 0,06 (0,02 – 0,21) [‡] | 3,76 (0,4 – 34,24) | 1,00 |
| Recidiv napadaja | 7,45 (2,53 – 21,92) [‡] | 1,25 (0,13 – 11,93) | 1,00 |
| Tip napadaja | 0,22 (0,62 – 0,78) [‡] | 0,49 (0,04 – 5,45) | 1,00 |
| Febrilitet (infekcija) koji je prethodio napadaju | 0,36 (0,36 – 3,60) | $2,55 \times 10^4$ ($2,55 \times 10^4$ – $2,55 \times 10^4$) [‡] | 1,00 |

Prediktori su identificirani s pomoću multinominalne logističke regresije.

n – broj pacijenata; EEG – elektroencefalografija

* Omjer vjerojatnosti (95 % interval pouzdanosti).

[†] Referentna skupina.

[‡] $P < 0,05$

5. RASPRAVA

Cerebralni napadaji iznenadni su i prolazni poremećaji funkcije središnjeg živčanog sustava. Očituju se motoričkim, senzoričkim, autonomnim (neurovegetativnim) ili psihogenim simptomima (znakovima) uz različite stupnjeve poremećaja svijesti ili bez njih. Cerebralni napadaji obuhvaćaju epileptičke i neepileptičke napadaje (9). Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest u svijetu, a broj oboljelih procjenjuje se na oko 65 milijuna. Incidencija epilepsije varira od 15 do 113 novooboljelih na 100 000 godišnje, ovisno o populaciji. Učestalost epilepsije u dječjoj dobi više je nego dvostruka u odnosu na odraslu populaciju (20). Od izuzetne je važnosti pravovremeno postaviti dijagnozu jer uz ispravno terapijsko liječenje u dječjoj dobi većina epilepsija uspješno se kontrolira. Naime, oko 60 % djece postigne kontrolu napadaja nakon što su postignute terapijske doze njihova prvog AEL-a. Trenutno nije moguće pouzdano predvidjeti koja će djeca dobro reagirati na AEL, iako neki faktori rizika, kao što su dob nastanka prije navršene prve godine života, poremećaji u ponašanju, razvojni poremećaji i visoke učestalosti napadaja prije početka liječenja povećavaju vjerojatnost da će napadaji biti recidivirajući odnosno epilepsija farmakorezistentna (21, 22). Visoka incidencija, brojni i raznoliki uzroci, ali i mogućnost uspješnog liječenja razlog su više za istraživanje ovog čestog neurološkog poremećaja u dječjoj dobi. Međutim, većina epidemioloških studija o epilepsijama i epileptičkim sindromima u dječjoj dobi sadržava samo podatke o rasprostranjenosti i učestalosti, pripadajućim dob i spol specifičnim stopama te tipovima cerebralnih napadaja, a vrlo je malo onih koji istražuju osobitosti samih napadaja. Svrha je ovog istraživanja bila dobiti širu kliničku sliku cerebralnih napadaja u dječjoj dobi i uvidjeti postoji li razlika u karakteristikama napadaja među dobnim skupinama s obzirom na nasljednost, tip i trajanje napadaja, epileptički status, auru, pojavnosti motoričkih, senzoričkih, psihogenih, autonomno (neurovegetativnih) te somatosenzornih simptoma kao i s obzirom na recidivitet napadaja i EEG nalaz. Istraživanjem je obuhvaćeno 198 pacijenata koji su hospitalizirani zbog sumnje na cerebralni napadaj u razdoblju od 1. 1. 2014. godine do 31. 12. 2015. godine na Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek. Takva su ispitivanja vrlo važna za sagledavanje pojedinih zdravstvenih problema, njihove raširenosti, specifičnosti i daju nam osnovu za strategiju preventivnih mjera na razinama primarne i sekundarne zdravstvene zaštite i osnovu za planiranje terapijskog

pristupa. Zbog toga je potrebno provoditi multicentrične studije s ujednačenim kriterijima istraživanja.

U ovom istraživanju pojavnost cerebralnih napadaja s obzirom na spol bila je jednaka. Muške djece je bilo 99 (50,00 %), a isto toliko je bilo i ženske djece. Sličan omjer muške i ženske djece dobili su i u studiji koju su proveli Sindenvall i suradnici, omjer je bio 1 : 1,1 uz malu prevlast ženskog spola (33). Međutim, većina studija o prevalencijama epilepsija u djece pokazuje dominaciju dječaka (32). Ukupna prevalencija epilepsije u populaciji djece Varaždinske županije je 6,12/1000 djece od 0 do 14 godina života (25). Istraživanja diljem svijeta sličnih su rezultata. U SAD-u je prevalencija 4,13; u Japanu 8,2; u Italiji 4,7 – 13,9; u Indiji 3,18. Neujednačenost rezultata proistječe iz metodoloških razlika: različitog definiranja epilepsije, izvorima podataka (bolnički registri, ambulante, škole, specijalne ustanove) te dobi ispitivane populacije. Genetski, klimatski kao i socio-ekonomski faktori također utječu na raširenost epilepsije.

Ispitivanje je pokazalo kako je medijan dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze bio 7 godina. Najviše djece, čak njih 109-ero (55,05 %), pripadalo je najmlađoj dobnoj skupini od 0 do 6 godina, 55-ero (27,77 %) od 6 do 12 godina, a 34-ero (17,17 %) od 12 do 18 godina. To odstupa od studije koje su proveli Sindenvall i suradnici gdje samo 17 % čine djeca između 1 i 5 godina, 33 % djece je između 6 i 10 godina, 48 % između 11 i 16 godina, a medijan dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze iznosio je 9 godina (23). Promatrajući distribuciju cerebralnih napadaja tijekom djetinjstva na području Varaždinske županije najveći broj pacijenata je u dobi od 4 do 11 godina, 169-ero (75 %) (25). U našem istraživanju prosječna dob majke bila je 27,51 (5,55) godina, a oca 30,93 (5,82) godina.

Roditelji djece s konvulzijama, jednako tako i pacijenti, često si postavljaju pitanje nasljeđivanja epilepsije ili epileptičkih sindroma. Zbog toga je pretražena obiteljska anamneza kod hospitaliziranih pacijenata te je utvrđeno kako je većina djece u ovom istraživanju iz zdravih obitelji. Obiteljska anamneza tek je kod 65-ero djece (33,82 %) bila pozitivna u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma. Vrlo sličan rezultat dobili su Sindenvall i suradnici, u toj je studiji kod 49-ero djece (31,6 %) u obiteljskoj anamnezi postojao podatak o povijesti epilepsija ili febrilnih konvulzija, a dok su Miliham i suradnici u svojoj studiji među pacijentima s dijagnozom epilepsije analizirali podatak da je u 20-ero (8,8 %) obiteljska anamneza bila pozitivna za epilepsiju, a kod njih 11-ero (4,8 %) se u obiteljskoj anamnezi spominju febrilne konvulzije (23, 25). Taj rezultat potkrijepljen je stručnom literaturom, u

kojoj se navodi kako se epilepsije u pogledu nasljeđivanja – izuzevši monogenetske epilepsije – kao bolest ne nasljeđuje (18). Mali broj epilepsija direktno se nasljeđuje s roditelja na dijete i ovdje je bitno napomenuti da je takvo nasljeđivanje vrlo složeno i raznoliko (26). Međutim, vrlo je vjerojatno da se prenosi predispozicija za epileptički način reagiranja na različite vanjske podražaje.

Pretraživanjem literature uočeno je da gotovo i nema studija koje se bave i potom povezuju rizične faktore majke tijekom trudnoće s pojavnosti konvulzija u njihove djece. Ovim istraživanjem dobio se podatak da je 15 (7,57 %) majki imalo prijašnje pobačaje te da samo 5 (2,52 %) majki trudnoću nije kontroliralo. Ustanovilo se da 157 (79,29 %) majki nije imalo težih oboljenja za vrijeme trudnoće, 7 (3,53 %) ih je imalo infekciju, 6 (3,03 %) ih je bolovalo od kronične bolesti te 19 (9,59 %) majki trudnoću je održavalo. Sukladno tim rezultatima, 164 (82,83 %) majki nije upotrebljavalo nikakve lijekove tijekom trudnoće, a 8 (4,04 %) je upotrebljavalo antibiotike.

Epileptički napadaji definiraju se kao patološka hipersinkrona izbijanja bioelektričnih potencijala određene skupine neurona, koji izviru i šire se neuronskim mrežama. Zbog toga je istražena postojanost možebitnog odstupanja u psihomotornom razvoju kod djece s epilepsijom i ustanovljeno je da je psihomotorni razvoj odstupao u tek 29-ero (14,65 %) od 198-ero djece, koliko ih je bilo uključeno u ovo istraživanje. Poznato je da je epilepsija česta kod djece s MR-om te da 21 – 36 % djece s teškom MR i 12 – 18 % s blagom MR ima cerebralne napadaje (34). Uobičajena je praksa, naravno ako starosna dob djeteta to dopušta, da se djetetu s cerebralnim napadajem u sklopu dijagnostičke obrade učini i psihomentalna procjena. Od 100 pregleda, koliko je ih učinjeno na Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma KBC-a Osijek u razdoblju od dvije godine, kod njih 62 (62,00 %) mentalni je razvoj bio u skladu s dobi djeteta. Njih 38-ero (38,00 %) imalo je neki stupanj MR-e (lakša, umjerena, teža), ali niti jedan pacijent nije imao tešku MR-u. U studiji Sindenvalla i suradnika, bilo je 65-ero (42 %) djece s neurodeficitom, 33 (21 %) sa samo MR-om, 2 (1 %) sa samo cerebralnom paralizom i 30-ero (20 %) s obje dijagnoze (23). Prevalencija je iznosila 1,7/1000, što je nešto više od ranije objavljene studije gdje je prevalencija epilepsije i MR-e u dobi od 0 – 19 godina iznosila 1,4/1000 (23, 27). Nekada je teško razlikovati epilepsije i mentalne poremećaje u djece i adolescenata jer je simptomatologija tih bolesti slična, stoga je od velike dijagnostičke i terapijske važnosti timski rad neuropedijatra i dječjeg psihijatra (28, 29).

Izvorište napadaja može biti prostorno ograničeno (lokalizirano, žarišno), tada je to parcijalni tip napadaja. Kada je izvorište ograničeno na jednu hemisferu mozga ili kada se proteže na obje hemisfere, tada je napadaj generaliziran (30). Iako su u ovom istraživanju parcijalni napadaji bili češći od generaliziranih, ipak se učestalost parcijalnih napadaja smanjivala sa starosnom dobi djeteta. Tako je njih čak 78-ero (71,56 %) od 109-ero, u dobnoj skupini od 0 do 6 godina, imalo parcijalni tip napadaja. Razlika u broju između parcijalnih i generaliziranih manja je u dobnoj skupini između 6 i 12 godina te je njih 30 (54,55 %) od 55 imalo parcijalni napadaj. Jednak rezultat dobili su Sindenvall i suradnici. U toj studiji parcijalni napadaji su također bili češći od generaliziranih, od 155-ero djece kod njih 81-og (52,3 %) je bio parcijalni tip napadaja, a kod njih 66-ero (42,6 %) generalizirani. Napadaj nije bilo moguće klasificirati kod 8-ero djece (5,2 %) (23). Dominaciju parcijalnih napadaja (53 %) dobili su Milihram i suradnici i u svojoj studiji (32).

Epileptički napadaji različitog su trajanja. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prosječno trajanje napadaja je oko 5 minuta (14). Taj je podatak potvrđen i ovim istraživanjem, kod kojeg je prosječno trajanje napadaja iznosilo 5,39 (6,88) minuta. Manja odstupanja prisutna su između dobnih skupina. Napadaji su bili najkraći kod djece koja su pripadala dobnoj skupini od 0 do 6 godina te je vrijeme trajanja napadaja iznosilo 4,84 (7,43) minuta, dok su napadaji bili nešto dulji kod djece dobne skupine od 12 do 18 godina kod kojih je prosječno trajanje napadaja bilo 6,11 (6,42) minuta. Duljina napadaja najviše ovisi o tipu napadaja jer u pravilu generalizirani napadaji su dulji od parcijalnih, ali ovdje se postavlja pitanje postoji li povezanost između trajanja cerebralnog napadaja i ne(zrelosti) središnjeg živčanog sustava s obzirom na životnu dob djeteta. Napadaj koji traje dulje od 20 minuta epileptički je status. U brojnim studijama spominje se kako je u 10 do 20 % slučajeva prvi napadaj kod djece upravo epileptički status. U ovom istraživanju epileptički status imalo je 12-ero (6,06 %) djece, od toga čak polovica su bila djeca između 0 i 6 godina. Iako naizgled opasniji, rizik recidiva napadaja nakon epileptičkog statusa istovjetan je kao i nakon prvog kratkog epileptičkog napadaja (14).

U ovom istraživanju pokušalo se utvrditi koje su to najčešće karakteristike cerebralnog napadaja kod djece jer napadaj nije uvijek lako prepoznati, nerijetko on može imati i skrivenu kliničku sliku. Naime, liječnik je relativno rijetko očevidac samog napadaja, osim u onim epilepsijama koje se odlikuju vrlo učestalim napadajima, stoga se većina informacija o karakteristika napadaja dobiva anamnezom i što je u djece još važnije iz heteroanamnestičkih podataka. Prepoznavanje napadaja, a potom i detaljno uzeta anamneza od strane kliničara

korak je do postavljanja dijagnoze, a zatim i pravilnog liječenja. Dramatičnosti kliničke slike cerebralnog napadaja, a time i lakšeg prepoznavanja, najviše pridonose motorički, senzorički znakovi te znakovi autonomno (neurovegetativnog) živčanog sustava. Motorički znakovi (simptomi) potječu iz precentralne vijuge frontalnog režnja i mogu se očitovati toničkim grčem („tonizmom“, lokaliziranom ukočenosti), serijama kloničkih grčeva (trzaja), mioklonusom ili kao toničko-klonički grčevi (1). Mioklonusi se mogu očitovati kao patološka kontrakcija (pozitivni mioklonus) i kao nagla kratkotrajna inhibicija mišićnog tonusa (negativni mioklonus), koja zbog nekontroliranog gubitka tonusa može izazvati naglo ispuštanje predmeta iz ruke, pad na pod i sl. (1). Takvi se napadaji označavaju kao atonički ili astatički napadaji (9). Od 198-ero djece, koja su hospitalizirana zbog sumnje na cerebralni napadaj, kod njih 159-ero javili su se motorički simptomi. Od toga, 78-ero (49,05 %) ih je imalo toničko-klonički grč, 61 (38,36 %) tonički grč, 9-ero (5,66 %) klonički grč te 11-ero (6,92 %) atonički napadaj. Među dobnim skupinama nije bilo statistički značajne razlike, ali u svakoj dobnj skupini motorički napadaj najčešće se prezentirao u obliku toničko-kloničkog grča. Od karakteristika cerebralnog napadaja najveću dominaciju pokazali su simptomi od strane autonomno (neurovegetativnog) živčanog sustava, koji su se javili kod njih 134-ero (67,68 %). Ti su se simptomi klinički uglavnom manifestirali pojačanom salivacijom, znojenjem, crvenilom lica i apnejom. U starije djece još su se javili i poremećaji u ponašanju te emocije poput straha ili tuge. Visoku učestalost su imali i senzorički simptomi, ali je ona nešto izražajnija bila kod djece mlađe životne dobi. U dobnj skupini između 0 i 6 godina kod njih 74-ero (67,89 %) od 109 pacijenata u sklopu cerebralnog napadaja su se javili senzorički simptomi (znakovi). Senzorički simptomi (znakovi) uglavnom su bili okretanje glave i očiju u stranu uz fiksaciju pogleda (zurenje), redukcija pokreta (hipomotorni napadaji) te otežani govor (motorna disfazija). Psihogeni i somatosenzorni simptomi (znakovi) rjeđe su bili dio kliničke slike cerebralnog napadaja u djece. Psihogeni simptomi javili su se tek kod 11-ero (5,56 %) pacijenata i to su većinom bila djeca mlađe životne dob, njih 5-ero (4,59 %) u dobi od 0 do 6 godina, a dok su se somatosenzorni simptomi javili tek kod njih 4-ero (2,02 %) od 198-ero pacijenata. Psihogeni znakovi javljaju se u obliku poremećaja kratkoročnog zapamćivanja; to je fenomen *déjà vu* (subjektivan doživljaj kao da smo već bili u nekoj okolini i kao da smo je već doživjeli) ili doživljaj *jamais vu* (osjećaj nepoznavanja i nesnalaženja u aktualnoj okolini), a somatosenzorni u obliku tjelesnih iluzija (lažni doživljaj neobičnog položaja tijela ili nedostatak ili otuđenje ekstremiteta), vidnih halucinacija (predmeti iz okoline doživljavaju se kao udaljeni, približeni, preveliki, premaleni, deformirani ili predviđanja predmeta kojih zbilja nema), utrnutosti kožnih osjeta i osjeta topline ili pritiska

(4). Rezultat je očekivan jer su psihogeni i somatosenzorni simptomi subjektivni, a ovdje je riječ o dječjoj populaciji te ih oni uglavnom ne znaju opisati i prepričati. Također, iz tog je razloga za očekivati da će i pojavnost aure biti mala. Aura je naziv za kratko početno razdoblje napadaja tijekom kojeg je svijest još očuvana. Aura se može očitovati somatosenzornim simptomima (osjećajem trnjenja, bockanja, kuckanja, žarenja) ili psihogenim simptomima (neugodom, mučninom, neobičnim osjećajima, strahom), te vidnim, slušnim, njušnim ili okusnim (gustatornim) halucinacijama. To se potvrdilo i u ovom istraživanju, gdje je auru imalo tek 9-ero (4,55 %) djece od 198-ero. Sindenvall i suradnici su u svojoj studiji parcijalne napadaje podijelili na jednostavne, složene i na one sa sekundarnom generalizacijom, a dok su generalizirane podijelili na apsanse, mioklonus, toničko-klonički grč te ostale napadaje. Dobili su rezultat da od 30-ero djece s jednostavnim parcijalnim napadajima 25-ero ih je imalo uglavnom motoričke simptome, dok su drugi imali afektivne, psihogene ili druge osjetilne simptome kao dominantnu manifestaciju napadaja. Među djecom s kompleksnim parcijalnim napadajima automatizmi su se javili u 9-ero djece. U 35-ero djece sa sekundarnom generalizacijom, 15-ero ih je imalo fokalne motoričke simptome odmah kod pojave napadaja i 8-ero kod vrlo rane generalizacije napadaja (22). Dakle, i iz njihove studije vidljivo je da se u dječjoj dobi cerebralni napadaj vrlo često manifestira nekim od motoričkih znakova.

Prema definiciji ILAE epilepsija se smatra bolešću mozga definiranom bilo kojim od sljedećih uvjeta: najmanje dva neizazvana, odnosno refleksna napadaja koji se pojavljuju u razmaku većem od 24 sata; jedan neizazvan (ili refleksni) napadaj i vjerojatnost daljnjih napadaja sličan općem riziku recidiva (najmanje 60 %) nakon dva neizazvana napadaja, koji se javljaju tijekom sljedećih 10 godina; dijagnoza epileptičkog sindroma (31). U ovom istraživanju svim pacijentima koji su zadovoljavali gore navede kriterije postavljena je dijagnoza epilepsije, tj. epileptičkog sindroma, a takve djece bilo je 100 (50,50 %). Između dobnih skupina je postojala razlika te ih je u dobi između 0 i 6 godina bilo 30 (27,52 %), potom između 6 i 12 godina 45 (81,82 %), a u dobi od 12 do 18 godina 25 (73,53 %). Febrilnih konvulzija u ovom je istraživanju bilo ukupno 60 (30,30 %) i to su većinom bila djeca iz najmlađe dobne skupine, do 6 godina. Rizik pojave febrilnih konvulzija u dječjoj populaciji do 6. godine života iznosi 2 – 4 % u većini zemalja Europe i SAD-a (24). Ako se broj dijagnoza febrilnih konvulzija, 60 (30,30 %), usporedi s ukupnim brojem onih kojima je febrilitet prethodio napadaju, a takvih je bilo 68-ero (34,34 %), vidljivo je da je tek 8 pacijenata bilo febrilno pred napadaj, a da nisu u pitanju bile konvulzije u febrilitetu. Na

temelju toga može se zaključiti kako u djece s dijagnozom epilepsije febrilitet nije prediktor za cerebralne napadaje. Febrilne konvulzije predstavljaju veliki problem za djecu, oko 2 – 5 % djece u razvijenim zemljama pogođeno je tom vrstom napadaja (19). Mnoge studije usmjerene su na analizu nekoliko hipoteza, uključujući i procjenu fiziopatoloških mehanizama, epidemioloških pokazatelja, te na utjecaj konvulzija u febrilitetu na kasnija neurološka oštećenja, kao što je npr. epilepsija, ali nažalost još je mnogo nepoznanica. Većina febrilnih konvulzija javlja se u prvih 24 sata od početka bolesti. U ovom istraživanju prosječna tjelesna temperatura pacijenata s febrilnim konvulzijama iznosila je 38,91 °C, a u istraživanju kojeg su proveli Preux i suradnici ona je iznosila 38.3 °C (32). Glavni pokretački čimbenici u oba istraživanja bile su infekcije gornjeg dišnog sustava kao što su upala uha, prehlada ili virusna infekcija.

U studiji Milihrama i suradnika prevalencija febrilnih konvulzija iznosila je 18,32/1000 djece od 0 do 6 godina. Dječaci su češće bili zastupljeni od djevojčica, 159 (53 %) prema 136 (47 %), omjer M:Ž je 1 : 1,1. Najčešće su se febrilne konvulzije pojavile do 2. godine života, a dok je u studiji koju su proveli Dalbem i suradnici prevalencija iznosila je 6,4 na 1000 stanovnika, a razlike među spolovima nije bilo (25, 33). Postoji velika razlika u rezultatima diljem svijeta; znatno viša kumulativna incidencija nalazi se u Japanu (8 %), a znatno niža u Južnoj Americi (4 %), Meksiku (1,2 %) i Kini (0,5 – 1,5 %).

Recidiv cerebralnog napadaja u ovom istraživanju imalo je 98-ero (49,50 %) pacijenata. Recidiviranje napadaja povezano je s etiologijom epileptičkih napadaja i promjenama na EEG-u, a najčešće je u djece s izraženim epileptiformnim promjenama na EEG-u. Rizik pojave drugog napadaja visok je u prve dvije godine nakon prvog napadaja i iznosi 14 – 65 % (14). Nespecifično ili epileptiformno-patološki promijenjen EEG nalaz imalo je 103 (57,20 %) pacijenta i od toga ih je većina imala dijagnozu epilepsije, tj. epileptičkog sindroma, 83 (83,84 %). Kod epileptiformno-patološkog promijenjenog EEG nalaza prevladavala su žarišna izbijanja, 62 (74,69 %) EEG nalaza, i on je većinom bio bez paroksizama i drugih abnormalnosti, 46 (55,42 %) EEG nalaza. Febrilne konvulzije za sobom ostavljaju uglavnom uredan EEG nalaz i to je vidljivo i ovim istraživanjem, gdje je od 46 EEG pretraga u pacijenata s febrilnim konvulzijama on bio uredan kod njih 39-ero.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- klinička slika cerebralnog napadaja u dječjoj dobi raznolika je i može imati skrivenu kliničku sliku
- nije utvrđena povezanost između cerebralnih napadaja u dječjoj dobi i pojavnosti febrilnih konvulzija i epileptičkih sindroma u obiteljskoj anamnezi
- parcijalni (žarišni) napadaji prevladavali su nad generaliziranim napadajima
- u kliničkoj slici cerebralnog napadaja dominirali su autonomni (neurovegetativni), senzorički znakovi (simptomi) i od motoričkih znakova (simptoma) toničko-klonički grč
- nije bilo razlike u kliničkoj slici cerebralnog napadaja s obzirom na životnu dob djeteta
- trajanje cerebralnog napadaja produljivalo se sa životnom dobi djeteta
- febrilne konvulzije najčešće su se pojavljivale u dobi od 0 do 6 godina
- za postavljanje dijagnoze važno je kombiniranje kliničkih znakova s EEG nalazom
- EEG nalaz uglavnom je bio uredan kod pacijenata s febrilnim konvulzijama, a nespecifičan ili epileptiformno-patološki promijenjen kod pacijenata s epileptičkim sindromima.

7. SAŽETAK

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji je po svom karakteru rekurentan i stereotipan. Uz glavobolju, to je najčešća (primarna) bolest živčanog sustava.

Cilj: Istražiti karakteristike cerebralnog napadaja u dječjoj dobi te značaj kliničke slike i EEG nalaza u dijagnozi epileptičkih sindroma i konvulzija u febrilitetu.

Nacrt studije: dvogodišnja retrospektivna studija

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 198 pacijenata koji su hospitalizirani zbog cerebralnog napadaja na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek, u razdoblju od 1. 1. 2014. godine do 31. 12. 2015. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

Rezultati: Tijekom 2 godine hospitalizirano je 198 pacijenata s cerebralnim napadajima, djece do 18. godine života. Prosječna dob pacijenta iznosila je 7 godina, a oba spola su bila podjednako zastupljena. Od tipova cerebralnih napadaja dominaciju su imali parcijalni (žarišni) napadaji (67,17 %). Klinička slika cerebralnog napadaja najčešće se prezentirala autonomnim (neurovegetativnim), senzoričkim simptomima (znakovima), a od motoričkih (simptoma) znakova prevladavali su toničko-klonički grčevi. Febrilne konvulzije najčešće su se pojavljivale u djece između 0 i 6 godina. EEG nalaz bio je uredan kod 77 (42,80 %) pacijenata, a patološko-epileptiformno promijenjen kod 103 (57,20 %) pacijenta.

Zaključak: Klinička slika cerebralnog napadaja u dječjoj dobi raznolika je i može imati skrivenu kliničku sliku. Za postavljanje dijagnoze vrlo je važno iskustvo kliničara te kombiniranje kliničkih znakova s EEG nalazom. Definiranje kliničkog fenotipa ili epileptičkog sindroma važno je da bi se pravovremeno uključila odgovarajuća antiepileptička terapija.

Ključne riječi: cerebralni napadaj; epilepsije, febrilne konvulzije; EEG nalaz; tipovi cerebralnih napadaja, klinička slika

8. SUMMARY

Epilepsy and epileptic syndromes in children

Epilepsy is a paroxysmal central nervous system disorder which is characteristically recurrent and stereotypical. Apart from headache, it is the most common (primary) nervous system disorder.

Aim: Research cerebral seizure characteristics with children and the significance of clinical features and EEG findings in the diagnosis of epileptic syndromes and febrile convulsions

Study outline: A two-year retrospective study

Sample and method: The study included 198 patients who were hospitalized because of cerebral seizures at the Department of Child Neurology at the Pediatrics Clinic of the Clinical Hospital Osijek from the 1st January 2014 until the 31st December 2015. Medical records were used for obtaining necessary data.

Results: The study included 198 patients with cerebral seizures who were children up to 18 years of age. The average patient age was 7. Both sexes were equally represented and were without perinatal period risk factors. Maternal risk factors were proven insignificant. The dominant types of cerebral seizures were partial seizures (67,17%). The clinical features of cerebral seizures were mostly exhibited through autonomous (neurovegetative), sensory symptoms (signs). Among motoric (symptoms) signs, tonic-clonic cramps were dominant. Febrile convulsions mostly appear with children between the ages of 0 and 6. EEG findings were clean with 77 (42,80%) patients. Pathologic-epileptiform changes have been observed with 103 (57,20%) patients.

Conclusion: The clinical features of a cerebral seizure in childhood are diverse and can have some hidden factors. The experience of a physician and the combining of clinical signs with EEG results are very important when establishing a diagnosis. Defining the clinical phenotype or epileptic syndrome is important to include an appropriate antiepileptic therapy as early as possible.

Keywords: cerebral seizures; epilepsy, febrile convulsions; EEG findings; types of cerebral seizure

9. LITERATURA

1. Hajnšek S. Epilepsije: klasifikacija i klinička slika. *Neurologiacroatica*. 2010;59:1-2.
2. Pellock J, Bourgeois B. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. 3. izdanje. St. Louis: Demos Medical Publishing; 2007.
3. Hajnšek S, Gadže Petelin Ž. Epilepsija- najnovije mogućnosti medikamentne terapije. *Medix*. 2014;111:162-172.
4. Devinski O. *Epilepsy*. 1. izdanje. New York: Demos Medical Publishing; 2007.
5. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology*. 2009;72(3):73-8.
6. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome: A Survey of Natural History. *Pediatrics*. 1980;65(1).
7. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*. 2006;64:2224-6.
8. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52:3-9.
9. Marderšić D, Barić I, Batinić D, Beck Dvoržak M, Boranić M, Dekaris D, i sur. *Pedijatrija*. 7. dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
10. Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. 201. izdanje. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2011;50:185-190.
11. Information For Health Care Professionals. Epilepsy foundation. Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME; Janz Syndrome). Dostupno na adresi : <http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/idiopathic-generalized-epilepsies/juvenile>. Datum pristupa: 14.5.2016.
12. Panayiotopoulos, CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2. izdanje. London: Springer; 2007.

13. About The Royal Children's Hospital. Routine EEG. Dostupno na adresi:
http://www.rch.org.au/neurology/patient_information/routine_EEG/. Datum pristupa:
10.5.2016.
14. Barišić N. Cerebralni napadaji i epilepsije/epileptički sindromi. U: Barišić N. i
suradnici. Pedijatrijska neurologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada;
2009;205-294.
15. Marušić M. Uvod u znanstveni rad. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
16. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih
zdravstvenih problema. 2. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1994.
17. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: a critical review. *N Eng J Med*.
2000;342(5):314-9.
18. Guilfoyle SM, Wagner JL, Smith G, Modi AC. Early screening and identification of
psychological comorbidities in pediatric epilepsy is necessary. *Epilepsy & Behavior*.
2012;25(4):495-500.
19. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of
febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2016;59(2):74-9.
20. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic
review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures.
Epilepsia. 2002;43:45-9.
21. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early
development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*.
2001;56:86-93.
22. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term
medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009;132:989-98.
23. Sidenvall, R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in
children in northern Sweden. *Seizure*. 1996;139-146.
24. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in
children and adolescents. *Epilepsia*. 1989;30:94-106.

25. Milihram G, Pospić M, Car S. Prevalencija i incidencija konvulzivnih poremećaja u djece u Varaždinskoj županiji. *Paediatrica Croatica*. 1997;41(3-4).
26. Lesca G, Depienne C. Epilepsy genetics: the ongoing revolution. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(6-7):539-57.
27. Forsgren L, Edvinsson S, Biomquist HK, Heijbel J, Sidenvall R. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Research*. 1990;6:234-248.
28. Griffith T. Pseudoseizures: evaluation and treatment. *Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal*. 1997;2:1-9.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. izdanje. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
30. Kliegman RM, Behrman R, Jenson HB, Stanton BF. Nelson's textbook of pediatrics. 18. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2007.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
32. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population-based study. *Jornal de Pediatria*. 2015;91(6):529-34.
33. Preux PM, Ratsimbazafy V, Jost J. Epidemiology of febrile seizures and epilepsy: a call for action. *Jornal de Pediatria*. 2015;91(6):512-14.
34. Gustavson K, Holmgren G, Jonsell R. Severe mental retardation in children in a northern Swedish country. *Journal of Mental Deficiency Research*. 1977;21(5):161-180.

10. ŽIVOTOPIS

Ana Tot, studentica 6. godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

Osobni podaci:

Datum i mjesto rođenja: 10. 7. 1991. godine, Osijek

Adresa: Dalmatinska 19, 31000 Osijek

Kontakt: 0994554551, e-mail: anatot91@gmail.com

Obrazovanje:

Pohađala sam Osnovnu školu Ivana Filipovića u Osijeku.

Godine 2006. upisala sam III. Gimnaziju u Osijeku te 2010. završila srednjoškolsko obrazovanje.

Sve razrede prošla sam s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Osijeku upisala sam 2010. godine.

Stručna djelatnost:

Tri godine bila sam demonstratorica na Katedri za anatomiju i neuroznanost.

Kao članica studentske udruge „EMSA“ sudjelovala sam u projektima „Pedijatrija – obitelj za blagdan“ i „Tjedan mozga“. Također, jedna sam od voditeljica projekta „Bolnica za medvjediće“. Članica sam i sportske udruge Medicinskog fakulteta Osijek „Sport MEFOS“.

Osobne vještine:

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici: engleski

Aktivno sam se bavila rukometom do 2006. godine.